

短鎖・中鎖脂肪酸によるインスリン分泌促進作用

山梨大学 生命環境学部 食品栄養学研究部門

山下 紗輝、山下 さやか、望月 和樹

【背景・目的】

胎生期の環境が出生後の2型糖尿病などの生活習慣病の発症と関連することがヒト疫学研究で報告されている。胎生期の低栄養環境は、インスリン遺伝子の発現に必要な転写因子 PDX-1のエピジェネティックメモリーの異常 (DNAメチル化修飾の促進およびヒストンアセチル化修飾の抑制) を誘導しインスリン遺伝子の発現を低下させることが動物モデルによって報告されている。これらのことから、膵β細胞の機能・分化に関与する遺伝子のエピジェネティック異常を改善しうる食事因子は、胎生期の低栄養によって増大する生活習慣病の発症リスクを低減できると考えられる。これまでに短鎖脂肪酸および中鎖脂肪酸がエピジェネティックメモリーの一つであるヒストンのアセチル化修飾を促進することが報告されている。しかしながら、短鎖脂肪酸および中鎖脂肪酸によってインスリンや膵β細胞の機能や分化に関与する転写因子の発現が増大するかは明らかにされていない。そこで本研究では、短鎖脂肪酸および中鎖脂肪酸によって膵β細胞におけるインスリンや機能・分化に関与する転写因子の遺伝子発現が増大するかどうかを、膵β細胞様MIN6細胞を用いて検証した。

【方法】

MIN6細胞にコンフルエント60%の時点で各種脂肪酸およびTNF- α を培地に添加して培養した。24時間後に細胞を回収し、リアルタイムRT-PCR解析によって遺伝子発現量を調べた。

【結果】

酪酸やカプリル酸の投与によって膵β細胞の機能や分化に関わる遺伝子 (Hnf-4a、Hnf-1a、Pdx-1) のmRNA発現量が増大することが明らかとなった。さらに、短鎖脂肪酸や中鎖脂肪酸は、TNF- α による炎症惹起によってもHnf-4a、Hnf-1a、Pdx-1などの転写因子の発現を低下させない作用を有することが分かった。酪酸とカプリル酸を単独投与すると、Catalase遺伝子のmRNA発現量が脂肪酸の濃度依存的に増大した。インスリン遺伝子 (Ins1、Ins2) 遺伝子は、酪酸によって発現量が増大することが明らかとなった。

【結論】

短鎖・中鎖脂肪酸は、インスリンの発現および膵β細胞の機能・分化に関与する遺伝子の発現を増大させ、膵β細胞の機能を亢進する可能性が示唆された。酪酸やカプリル酸は、活性酸素種を除去することによって膵β細胞の機能を維持する役割があることが推察された。今後、発育期低栄養に暴露された動物で観察される膵β細胞の機能低下を短鎖脂肪、中鎖脂肪が改善するかを調べる必要がある。